

Amyloidoza serca – właściwe rozpoznanie i nowe terapie na horyzoncie

Cardiac amyloidosis – state-of-the-art diagnosis and emerging therapies

Katarzyna Holcman¹ , Magdalena Kostkiewicz^{1, 2} , Piotr Podolec^{1, 2} , Paweł Rubiś¹ 

¹Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń Uniwersytetu Jagiellońskiego, *Collegium Medicum*,

Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II

²Zakład Medycyny Nuklearnej Krakowskiego Szpitala Specjalistycznego im. Jana Pawła II

Streszczenie

Amyloidoza serca (CA), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, obecnie jest coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom diagnostycznym. Może ona występować zaskakująco często w szczególnych populacjach pacjentów – wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową, jako fenokopia kardiomiopatii przerostowej oraz wśród starszych pacjentów z ciężką stenozą aortalną. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Mimo dużej liczby patogennych cząsteczek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA – amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobulin (AL) i amyloidozę transtyretynową (ATTR). Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA bez konieczności wykonywania biopsji endomiokardialnej dokonała się wraz z postępem technologicznym w obrazowaniu i rozwoju nowych protokołów badania scyntygraficznego. Pozytywne obrazowanie scyntygraficzne z użyciem znaczników klasycznie stosowanych w obrazowaniu układu kostnego, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu, pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki. Obserwuje się ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych dla pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTR, która w przyszłości ma szansę stać się chorobą uleczalną. W poniższym artykule przedstawiono ostatnie postępy w diagnostyce i leczeniu CA.

Słowa kluczowe: amyloidoza, amyloidoza łańcuchów lekkich immunoglobulin, amyloidoza transtyretynowa, transtyretyna, kardiomiopatia, niewydolność serca

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 616–624

Wstęp

Amyloidoza serca (CA, *cardiac amyloidosis*), uważana w przeszłości za chorobę rzadką, jest obecnie coraz częściej rozpoznawana dzięki zwiększonej świadomości klinicznej oraz dostępnym zaawansowanym metodom

diagnostycznym. Kluczową rolę w patogenezie amyloidozy odgrywa odkładanie się w macierzy pozakomórkowej różnych tkanek i narządów depozytów nieprawidłowo sfałdowanych, nierozpuszczalnych białek. Obecnie jest znanych ponad 30 różnych białek prekursorowych, natywnych lub zmutowanych, które mogą tworzyć włókna amyloidowe

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Holcman, Oddział Kliniczny Chorób Serca i Naczyń, Krakowski Szpital Specjalistyczny im. Jana Pawła II, ul. Prądnicka 80, 31–202 Kraków, e-mail: katarzyna.holcman@gmail.com

i, w wyniku gromadzenia się w tkankach, prowadzić do rozwoju amyloidozy systemowej [1–3]. Mimo tak dużej liczby patogennych białek, to dwa ich rodzaje odpowiadają za ponad 95% przypadków CA — amyloidozę łańcuchów lekkich immunoglobuliny (AL, *light-chain amyloidosis*) i amyloidozę transtyretynową (ATTR, *transthyretin amyloidosis*) [4]. Pozostałe, niezwykle rzadkie typy amyloidu, które mogą powodować CA, to amyloid A, apolipoproteina AI, łańcuch ciężki i przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP, *atrial natriuretic peptide*). Gromadzenie się amyloidu w sercu, z jednej strony, powoduje zaburzenie gospodarki wapniowej komórki, co wiedzie do dysfunkcji mitochondriów oraz błony komórkowej, aktywacji wolnych rodników tlenu i w efekcie śmierci komórki [3, 4]. Z drugiej strony, gromadzące się w przestrzeni zewnątrzkomórkowej miokardium włókna amyloidu powodują stopniowe pogarszanie funkcji rozkurczowej, a w bardziej zaawansowanych stadiach — także funkcji skurczowej, co prowadzi do powstania fenotypu kardiomiopatii przerostowej (HCM, *hypertrophic cardiomyopathy*) lub kardiomiopatii restrykcyjnej (RCM, *restrictive cardiomyopathy*) [5–8].

Epidemiologia i prezentacja kliniczna

Zapadalność na AL, najczęstszy podtyp amyloidozy układowej (70–80%), mieści się w granicach 1–1,5 przypadku/100 tys. osób rocznie [9]. Na chorobę najczęściej zapadają mężczyźni powyżej 65. roku życia [10]. Białko prekursorowe stanowią monoklonalne wolne łańcuchy lekkie immunoglobulin (FLC, *free light chains*) lambda lub kappa produkowane przez patologiczny rozrost plazmocytozy w szpiku kostnym [11]. Typ AL jest bardziej agresywny niż ATTR; mediana przeżycia nieleczonych chorych, u których występują objawy kardiomiopatii, wynosi mniej niż 6 miesięcy, dlatego wczesna identyfikacja tych pacjentów ma kluczowe znaczenie dla wydłużenia przeżycia [12].

Fizjologicznie syntetyzowana w wątrobie transtyretyna (TTR), znana również jako prealbumina, jest transporterem dla tyroksyny i retinolu. Nieprawidłowe sfaldowanie TTR prowadzi do amyloidogenezy. Wyróżnia się dwie postaci ATTR — nabytą ATTR typu dzikiego (ATTRwt, ATTR *wild-type*), określaną mianem amyloidozy starczej, oraz formę dziedziczną (ATTRm, ATTR *mutant*). W niedawnych doniesieniach literaturowych wykazano ryzyko częstszego występowania choroby w szczególnych populacjach pacjentów: 13% wśród osób z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową lewej komory (HFpEF, *heart failure with preserved ejection fraction*), 5% wśród chorych na HCM oraz 16% wśród pacjentów z ciężką stenozą aortalną kwalifikowanych do zabiegu przeszłonkowej implantacji zastawki aortalnej (TAVI, *transcatheter aortic valve implantation*) [13–15]. Amyloidoza transtyretynowa typu dzikiego najczęściej dotyczy starszych mężczyzn z niewydolnością serca (HF, *heart failure*), niejednokrotnie współwystępującą

z zespołem cieśni nadgarstka i stenozą kręgosłupa lędźwiowego [16]. Dziedziczna autosomalnie dominująca postać ATTRm rozwija się na podłożu mutacji genu *TTR*. Obecnie jest znanych ponad 120 typów patogennych wariantów TTR, wykazujących zmienność etniczną i geograficzną, co przekłada się na zróżnicowany obraz kliniczny choroby oraz rokowanie. U pacjentów z ATTRm występują objawy kardiomiopatii, w zależności od typu mutacji, w 30.–50. roku życia, a w obraz kliniczny może być często wpisana polineuropatia czuciowo-ruchowa [17]. Średni czas przeżycia od rozpoznania choroby to 2–6 lat [18].

Obecnie w Polsce nie ma wiarygodnych danych epidemiologicznych dotyczących występowania ATTR, a opublikowane doniesienia ograniczają się do niewielkiej liczby przypadków [19].

Aktualne postępowanie diagnostyczne w amyloidozie serca

Elektrokardiografia

U pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu amyloidozy w miarę postępu choroby może dojść do rozwoju charakterystycznym zmian w elektrokardiogramie (EKG). Występuje niskie napięcie zespołów QRS — poniżej 0,5 mV w odprowadzeniach kończynowych oraz poniżej 1,0 mV w odprowadzeniach przedsercowych. Typowe są zmiany odcinka ST-T podobne do występujących w przebiegu niedokrwienia mięśnia sercowego — o fenotypie pseudozawału, przy braku istotnego zwężenia naczyń wieńcowych. Niewyjaśniony przerost mięśnia lewej komory stwierdzony w badaniu echokardiograficznym, występujący równocześnie z niskim woltażem zespołów QRS w zapisie EKG, jest charakterystyczną cechą kardiomiopatii amyloidowej. Choć powyższe zjawiska elektrokardiograficzne są traktowane jako „czerwone flagi” diagnostyczne, to nie są wystarczająco czułe, aby jednoznacznie potwierdzić rozpoznanie [20]. Ponadto, w związku z procesem włóknienia ściany przedsionków i układu bodźcotwórczo-przewodzącego, obserwuje się zaburzenia przewodnictwa oraz relatywnie często (7–25%) rozwija się trzepotanie i migotanie przedsionków [21].

Echokardiografia

Badanie echokardiograficzne odgrywa niezwykle istotną rolę w diagnozowaniu CA. Na wczesnym etapie choroby w badaniu jest widoczna postępująca dysfunkcja rozkurczowa lewej komory, funkcja skurczowa jest obniżona w bardzo zaawansowanym stadium choroby. Klasyczny fenotyp CA odpowiada RCM, cechuje się zwiększoną grubością mięśnia lewej komory, niepowiększoną jamą lewej komory, rozstrzenią przedsionków, cechami podwyższonego ciśnienia napełniania. Frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) obniża się z postępowaniem choroby, a także może dochodzić do przejścia HFpEF w znacznie

cięższą postać — niewydolność serca z obniżoną frakcją wyrzutową (HFrEF, *heart failure with reduced ejection fraction*). Inne cechy CA obejmują przerost prawej komory, obecność płynu w worku osierdziowym, pogrubienie przegrody międzyprzedsionkowej, pogrubienie zastawek serca oraz występowanie skrzeplin wewnątrzsercowych [17].

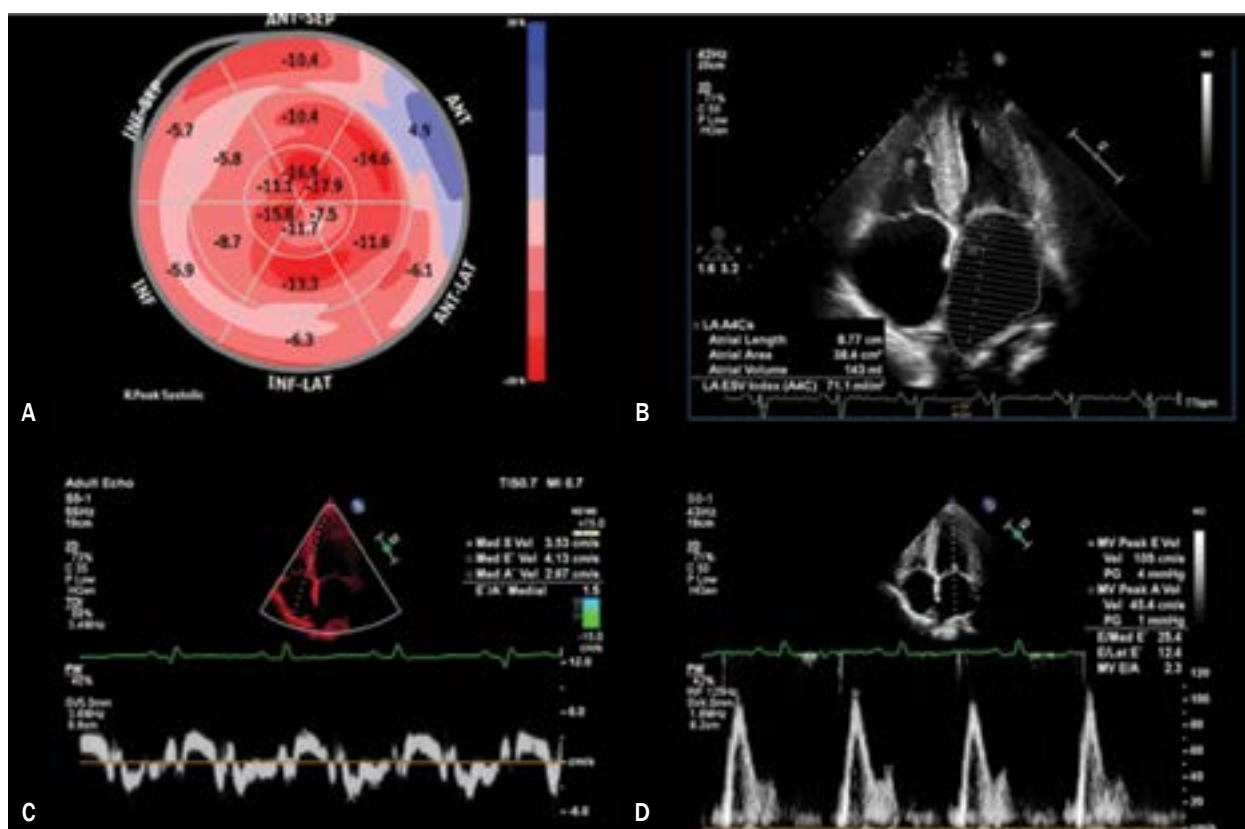
Dzięki rozwojowi zaawansowanej technologii w dziedzinie echokardiografii ocena odkształcania podłużnego (ang. *longitudinal strain*) stała się podstawowym narzędziem do oceny deformacji miokardium, które początkowo oceniano w rezonansie magnetycznym serca (CMR, *cardiac magnetic resonance*). Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle-tracking*) pozwala na ocenę globalną (GLS, *global longitudinal strain*) oraz segmentalną skracania, a względne oszczędzanie skracania segmentów koniuszkowych lewej komory uważa się za znak rozpoznawczy CA, jest to tak zwany objaw *apical sparing* (ryc. 1). Względny wierzchołkowy wskaźnik skracania podłużnego pozwala na zróżnicowanie CA z innymi przyczynami przerostu lewej komory (czułość 93% i swoistość 82%) [22].

Rezonans magnetyczny

Obrazowanie metodą CMR jest przydatnym narzędziem diagnostycznym u pacjentów z podejrzeniem CA. Typowo, poza cechami morfologicznymi serca, obserwuje się rozproszone, podwiersiowe późne wzmocnienie gadolinu (LGE, *late gadolinium enhancement*) po podaniu środka kontrastowego. Taki obraz cechuje się doskonałą czułością, wynoszącą 93% w odniesieniu do CA, jednak nie pozwala różnicować różnych rodzajów samego amyloidu [23].

Diagnostyka radioizotopowa — nowy algorytm diagnostyczny

Tomografia emisyjna pojedynczego fotonu (SPECT, *single-photon emission computed tomography*) stała się kluczową techniką w identyfikacji pacjentów z ATTR. W badaniu wykorzystuje się radioizotop technetu 99m oraz znaczniki klasycznie stosowane w badaniu kośćca: kwas 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowy (DPD, 3,3-*diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*), kwas metylenodifosfoniowy (MDP, *methylenediphosphonic acid*), pirofosforan (PYP,



Rycina 1. Echokardiograficzne cechy amyloidozy serca: **A.** Technika śledzenia markerów akustycznych (ang. *speckle-tracking*), widoczna zachowana funkcja skracania segmentów koniuszkowych oraz obniżona funkcja skracania segmentów podstawnych — objaw *apical sparing*; **B.** Projekcja koniuszkowa czterojamowa, widoczne klasyczne cechy amyloidozy serca — niepowiększona lewa komora, powiększenie przedsionków, pogrubienie mięśnia lewej komory, ziarnista echostruktura mięśnia; **C.** Tkankowa echokardiografia dopplerowska — niska wczesnorozkurczowa prędkość przegrodowej części pierścienia mitralnego; **D.** Przepływ przez zastawkę mitralną zarejestrowany metodą Dopplera pulsacyjnego — dysfunkcja rozkurczowa lewej komory III stopnia

pyrophosphate). Należy podkreślić, że to badanie wykonuje się na podstawie zróżnicowanych protokołów obrazowania kości, z różnymi kryteriami diagnostycznymi, co może utrudniać bezpośrednie porównanie wyników dotychczas przeprowadzonych badań [24–27].

Wykorzystanie tej nieinwazyjnej metody w różnicowaniu sercowej amyloidozy AL i ATTR zvalidowali Perugini i wsp. [24]. Ponadto autorzy ci wprowadzili wykorzystywaną do tej pory 4-stopniową skalę opartą na ocenie wychwytu znacznika w zakresie kości, serca i tkanek miękkich (ryc. 2) [24]. W badaniu, do którego włączono 1217 pacjentów, uwzględniającym obrazowanie metodą SPECT zarówno z zastosowaniem ^{99m}Tc -PYP, jak i ^{99m}Tc -DPD, negatywny wynik wykluczał ATTR w 99% przypadków. Specyficzność pozytywnego obrazu wynosiła 86%, co wiązało się z występowaniem niewielkiego wychwytu znacznika u pacjentów z postacią AL [28]. Zaproponowano połączenie pozytywnego wyniku scyntygrafii kości z brakiem obecności białka monoklonalnego we krwi lub moczu, co wiązało się z wzrostem specyficzności do 100% [24]. Podobnie SPECT z PYP cechuje się 88-procentową czułością i specyficznością w wykrywaniu sercowej amyloidozy ATTR. Po wprowadzeniu współczynnika serce–przeciwległe płuco, przy punkcie odcięcia ponad 1,6, czułość wynosiła 91%, a swoistość 92% [29]. Obecnie wiadomo, że wychwyt znacznika w SPECT koreluje z przerostem mięśnia lewej komory obserwowanym w badaniu echokardiograficznym, ale zmiany scyntygraficzne mogą być zaobserwowane na wcześniejszym etapie choroby, kiedy grubość mięśnia nie przekracza punktu odcięcia 12 mm [30]. Opracowanie tej techniki obrazowej pozwoliło wdrożyć diagnostykę różnicową niewyjaśnionego przerostu mięśnia lewej komory w większych populacjach — w badaniu uwzględniającym 12 521 pacjentów, u których wykonano SPECT kości, częstość występowania CA oceniono na 0,36% [31].

Niedawna zmiana paradygmatu w diagnozowaniu CA dokonała się wraz z postępowaniem technologicznym w obrazowaniu. Pozytywny wynik obrazowania SPECT kości, a konkretnie 2. lub 3. stopień wychwytu znacznika, w przypadku braku wykrywalnego białka monoklonalnego w surowicy lub moczu pozwala na nieinwazyjną diagnozę ATTR (ryc. 3) [28]. Konwencjonalna histopatologia i typowanie amyloidu są nadal niezbędne w przypadkach niespełniających takich kryteriów diagnostycznych.

Histologia

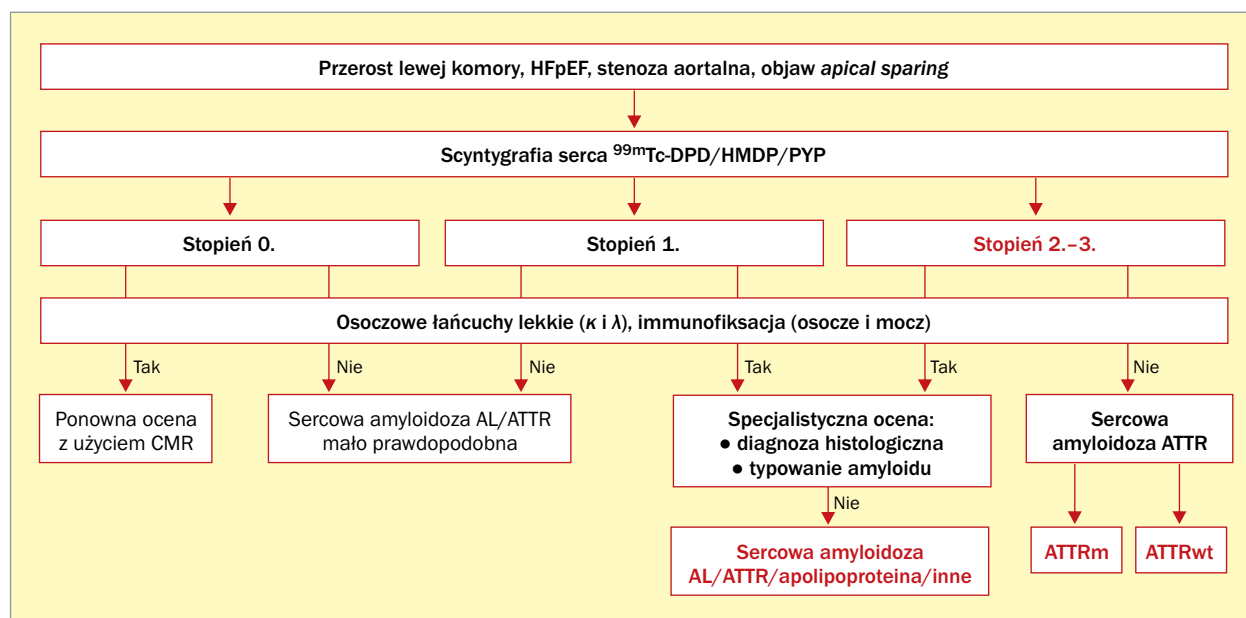
Badaniem potwierdzającym w sposób bezpośredni obecność amyloidu jest biopsja tkanki tłuszczowej brzucha; rzadziej wykonuje się biopsję innych miejsc, głównie w przypadku współistnienia objawów zajęcia tych narządów. Niska czułość aspiracji tkanki tłuszczowej z powłok brzusznych, wynosząca odpowiednio 84% w przypadku AL, 15% w przypadku ATTRwt i 45% w przypadku ATTRm, może prowadzić do opóźnienia rozpoznania [32]. Aby potwierdzić



Rycina 2A, B. Obraz badania scyntygraficznego planarnego po podaniu izotopu technetu ^{99m}Tc z kwasem 3,3-difosfono-1,2-propanodikarboksylowym (^{99m}Tc -DPD, *technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*). Uwidoczniono znacznie wzmożone gromadzenie się znacznika w stopniu 3. — silny wychwyt w rzucie serca z bardzo osłabionym lub nieobecnym sygnałem kostnym; wynik pozytywny w odniesieniu do amyloidozy transtyretynowej (ATTR, *transthyretin amyloidosis*), w tym przypadku wywołanej mutacją genu transtyretyny (TTR)

odkładanie się amyloidu w mięśniu sercowym, wykonuje się biopsję prawej komory, obecnie w coraz rzadszych przypadkach ze względu na wprowadzony algorytm diagnostyki nieinwazyjnej.

W badaniu histopatologicznym pobranego materiału amyloid wykrywa się w barwieniu czerwienią Kongo, która w charakterystyczny sposób wybarwia amyloid na czerwono. W świetle spolaryzowanym amyloid przybiera kolor jabłkowo-zielony (dwójłomność). Dalsze typowanie amyloidu można przeprowadzić na podstawie analizy struktury depozytów amyloidowych w badaniu immunohistochemicznym, spektrometrii masowej lub immunomikroskopii elektronowej, co ma ważne znaczenie w ustalaniu rozpoznania typu amyloidozy i w konsekwencji doboru odpowiedniej terapii. Należy jednak zauważyć, że badania pozwalające na typowanie amyloidu cechują się ograniczoną dostępnością w pojedynczych pracowniach patomorfologicznych, dlatego



Rycina 3. Modyfikacja własna algorytmu nieinwazyjnej diagnostyki amyloidozy serca (na podstawie [28]); HFpEF (*heart failure with preserved ejection fraction*) – niewydolność serca z zachowaną frakcją wyrzutową; ^{99m}Tc-DPD (*technetium-99m-3,3-diphosphono-1,2 propanodicarboxylic acid*) – izotop technetu 99m i kwas 3,3-difosfeno-1,2-propanodikarboksylowy; HMDP (*acidhydroxymethylene diphosphonate*) – hydroksymetylenodifosfonian; PYP (*pyrophosphate*) – pirofosforan; CMR (*cardiac magnetic resonance*) – rezonans magnetyczny serca; AL (*light chain amyloidosis*) – amyloidoza łańcuchów lekkich; ATTR (*transthyretin amyloidosis*) – amyloidoza transtyretynowa; ATTRm (ATTR *mutant*) – ATTR typu zmutowanego; ATTRwt (ATTR *wild-type*) – ATTR typu dzikiego

w praktyce klinicznej w polskich warunkach stosowane są relatywnie rzadko.

Terapia w amyloidozie serca

Leczenie powikłań sercowo-naczyniowych

Zarówno śródmiażdżowa akumulacja amyloidu, jak i podwierzdziowe zwłóknienie wtórne do niedokrwienia wiedzie do zmian morfologicznych i funkcjonalnych w sercu. Infiltracja amyloidu prowadzi do jednoczesnego pogrubienia ścian, przy zachowanej prawidłowej lub nawet zmniejszonej objętości lewej komory, a co za tym idzie – do rozwoju nasilonej dysfunkcji rozkurczowej. Zaburzona funkcja przedsionków może dodatkowo upośledzać rozkurczowe napełnianie komór. Powyższe patologiczne zmiany powodują zmniejszenie objętości wyrzutowej ze znacznym podwyższeniem ciśnienia wewnątrzsercowego [17].

Większość leków stosowanych w HFpEF może być szkodliwa z powodu unikalnej patologii amyloidozy. Działanie inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) oraz antagonistów receptora AT₁ dla angiotensyny II (ARB, *angiotensin AT₁ receptor blockers*; tzw. sartany) wiąże się z ryzykiem wywołania głębokiego niedociśnienia z powodu aktywacji układu renina-angiotensyna-aldosteron z powodu dysfunkcji autonomicznej. Ponadto beta-adrenolityki mogą być szkodliwe, ponieważ zmniejszają pojemność minutową serca wtórną do

obniżenia częstości rytmu serca i ujemnego działania inotropowego. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia, a także naparstnicy, ponieważ wiążą się nieodwracalnie z włóknami amyloidowymi i mogą powodować poważne działania niepożądane [33, 34]. Leki moczopędne pozostają lekami pierwszego rzutu. Skuteczność wykazuje połączenie diuretyków pętlowych i antagonistów receptora mineralokortykoidowego [17]. W przebiegu migotania przedsionków, które dotyczy dużej części pacjentów z CA, niezwykle istotna jest kontrola rytmu serca. Należy unikać stosowania antagonistów wapnia, beta-adrenolityków, z kolei największe bezpieczeństwo stosowania wykazuje amiodaron [17].

Leczenie amyloidozy AL

Celem terapii amyloidozy AL pozostaje eliminacja klonalnych plazmacytów wytwarzających łańcuch lekki immunoglobulin [35]. Niezwykle istotna przed rozpoczęciem leczenia jest klasyfikacja chorych do grup ryzyka, najczęściej według skali *Mayo Clinic*, w której są uwzględnione stężenia enzymów sercowych i różnica między stężeniami FLC kappa i lambda w surowicy [36]. W grupie niskiego ryzyka u młodszych chorych eksperci rekomendują terapię dużymi dawkami melfalanu wspartą przeszczepieniem autologicznym krwiotwórczych komórek macierzystych szpiku kostnego z ewentualnym leczeniem konsolidującym bortezomibem. W najliczniejszej (70% pacjentów) grupie średniego ryzyka

standardem leczenia hematologicznego jest chemioterapia melfalanem i deksametazonem, a także według schematów opartych na bortezomibie. Natomiast w grupie wysokiego ryzyka zaleca się chemioterapię o zredukowanej intensywności. W leczeniu postaci nawrotowej oraz odpornej amyloidozy AL podstawę schematów terapeutycznych stanowią leki immunomodulujące, a także inhibitory proteasomu nowej generacji, bendamustyna oraz przeciwciała monoklonalne [35]. W szczególnych przypadkach u chorych na amyloidozę AL możliwe jest przeszczepienie narządów, między innymi nerek oraz serca [35].

Leczenie amyloidozy ATTR

Przeszczepienie narządów

Wiążano nadzieje z przeszczepieniem wątroby jako obiecującą strategią leczenia ATTRm, która mogłaby usunąć źródło krążącego patogenego białka TTR [37]. Niestety wykazano, że po izolowanym przeszczepieniu wątroby występuje poważne ryzyko rozwoju postępującej kardiomiopatii amyloidowej [38, 39]. Dlatego, według *International Society for Heart and Lung Transplantation*, u młodych pacjentów z ATTRm należy rozważyć jednoczesowe przeszczepienie serca i wątroby, aby zapobiec progresji choroby ogólnoustrojowej. W przypadku pacjentów w podeszłym wieku z dominacją objawów HF (typ dziki lub wariant Val122Ile) należy rozważyć izolowane przeszczepienie serca [39].

Terapia genowa

Patisiran to ukierunkowana na ekspresję TTR cząsteczka krótkiego interferencyjnego RNA (siRNA). W randomizowanym, trwającym 18 miesięcy badaniu III fazy APOLLO (*The Study of an Investigational Drug, Patisiran (ALN-TTR02), for the Treatment of Transthyretin (TTR)-Mediated Amyloidosis*; NCT01960348), służącym ocenie skuteczności i bezpieczeństwa stosowania patisiranu w grupie 225 chorych z neuropatią, wykazano, że pacjentów z ATTRm leczonych patisiranem w porównaniu z grupą kontrolną cechują lepsza jakość życia i mniej nasilone objawy neurologiczne. Dodatkowo w podgrupie pacjentów z kardiomiopatią lek obniżał stężenie N-końcowego fragmentu propeptydu natriuretycznego typu B (NT-proBNP, *N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*) oraz wpływał korzystnie na remodeling lewej komory. Natomiast trzeba podkreślić, że badanie APOLLO dotyczyło pacjentów z neuropatycznymi wariantami ATTRm, a skuteczność i bezpieczeństwo leku w grupie pacjentów z kardiomiopatią dopiero muszą zostać zweryfikowane [40–42].

Inotersen to antysensowny oligonukleotyd TTR zakłócający jej syntezę w hepatocytach. W randomizowanym 66-tygodniowym badaniu III fazy NEURO-TTR (*Efficacy and Safety of Inotersen in Familial Amyloid Polyneuropathy*; NCT01737398) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku dawkowanego 300 mg podskórnie raz w tygodniu w grupie 172 pacjentów z rodzinną polineuropatią

amyloidową. Dowiedziano w nim, że inotersen ogranicza objawy neurologiczne i poprawia jakość życia, jednak najczęstszymi działaniami niepożądanymi były kłębuszkowe zapalenie nerek (3%) i zagrażająca życiu małopłytkowość (3%) [43].

Terapia stabilizująca tetrametry

W 2018 roku opublikowano wyniki przełomowego badania — ATTR-ACT (*Safety and Efficacy of Tafamidis in Patients With Transthyretin Cardiomyopathy*; NCT01994889), w którym pacjentów z sercową postacią ATTR poddano leczeniu tafamidisem [44]. Tafamidis jest pochodną benoksazolu, który selektywnie i silnie wiąże się z natywną tetrameryczną TTR, co uniemożliwia jej dysocjację do monomerów. Przebadano 441 chorych na kardiomiopatię amyloidozową w przebiegu ATTR, którzy byli losowo przydzielani (2:1:2) do leczenia tafamidisem w dawce 80 mg lub 20 mg albo do przyjmowania placebo, a następnie obserwowani przez 30 miesięcy. Autorzy stwierdzili istotne statystycznie zmniejszenie śmiertelności i pilnych hospitalizacji z powodu zaostrzeń choroby w grupie leczonych tafamidisem. Ponadto chorzy leczeni aktywnie cechowali się lepszą wydolnością fizyczną i poprawą jakości życia. Wprowadzenie tafamidisu do leczenia jest pierwszą realną szansą na wydłużenie życia pacjentów z sercową postacią ATTR, zważywszy na brak jakiegokolwiek innej dostępnej terapii przyczynowej w przebiegu tej choroby. Tafamidis to już również lek zarejestrowany w leczeniu pacjentów z objawową polineuropatią ATTR [45].

Diflunisal to niesteroidowy lek przeciwzapalny, który ma zdolność stabilizowania tetramerów TTR *in vitro*. W randomizowanym badaniu III fazy 130 pacjentów z ATTR z objawową polineuropatią przypisano losowo do przyjmowania diflunisalu w dawce 500 mg/dobę lub placebo, a następnie obserwowano przez 2 lata [46]. W badaniu tym wykazano, że diflunisal zmniejszył postęp objawów neurologicznych, aczkolwiek nie wykazano korzystnego działania w zakresie kardiomiopatii. Choć ta stosunkowo duża dawka diflunisalu była dobrze tolerowana w tym badaniu, to jego działanie jako inhibitora cyklooksygenazy cechuje potencjał powodowania uszkodzenia nerek i przewodu pokarmowego, ponadto retencji płynów i trudności w kontroli ciśnienia tętniczego. Potencjalne działania niepożądane pozostają poważnym problemem terapeutycznym.

Lek AG10 ma podobną budowę miejsca wiązania tyroksyny jak działający przeciwoamyloidogennie protekcyjny wariant Thr119Met, wiążąc się specyficznie z tetrameryczną TTR, co hamuje jego dysocjację. W badaniu *in vitro* dowiedziano, że lek ten powodował silniejszą stabilność tetrameryczną TTR niż tafamidis i diflunisal [47]. W randomizowanym badaniu II fazy (NCT03458130) potwierdzono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania AG10 u pacjentów z kardiomiopatią ATTRwt oraz ATTRm; rozpoczęto już badanie III fazy [48].

Terapia wpływająca na degradację amyloidu

Doksycyklina oraz kwas tauroursodeoksycholowy (TUDCA, *tauroursodeoxycholic acid*) degradują złogi TTR, ponadto są już opublikowane nieliczne doniesienia o ich działaniu łagodzącym postęp ATTR [49, 50]. Badanie (*Tolerability and Efficacy of a Combination of Doxycycline and TUDCA in Patients With Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy*; NCT01855360), służące ocenie tolerancji i skuteczności skojarzenia doksycykliny (100 mg doustnie 2 ×/d.) i TUDCA (250 mg doustnie 3 ×/d.) u 38 pacjentów z kardiomiopatią w przebiegu ATTRm lub ATTRwt przez okres obserwacji 18 miesięcy, niedawno się zakończyło, jednak wyniki nie zostały jeszcze opublikowane.

Galusan epigallokatechiny to organiczny związek chemiczny z grupy flawonoidów, występujący w znacznej ilości w zielonej herbacie, który może hamować tworzenie włókien amyloidowych TTR i dezagregować złogi amyloidu [51]. W dwóch niewielkich badaniach obserwacyjnych trwających 12 miesięcy wykazano, że konsumpcja zielonej herbaty zmniejszyła masę lewej komory o 6–13% ocenianą w badaniu CMR u pacjentów z ATTRwt [52, 53]. Badane są również przeciwciała wiążące się selektywnie z cząsteczkami amyloidu, które mogłyby być zastosowane

poprzez immunoterapeutyczne usuwanie złogów z kluczowych narządów, w tym wątroby, u pacjentów z amyloidozą układową [54].

Wnioski

Zarówno właściwe rozpoznanie, jak i leczenie CA stanowi wyzwanie, nawet dla wielospecjalistycznych zespołów specjalizujących się w leczeniu HF. Rozwój nowych technik obrazowych oraz idąca za tym zmiana algorytmu diagnostycznego zaowocowały w ostatnich latach wieloma doniesieniami na temat częstszego występowania ATTR w szczególnych subpopulacjach pacjentów – ze stenozą aortalną, u starszych osób z niewyjaśnionym przerostem lewej komory, HCM czy HFpEF. Wczesna identyfikacja chorych jest kluczowa w kontekście poprawy rokowania, zwłaszcza pacjentów z AL, u których postęp choroby podstawowej od czasu zajęcia serca jest dramatycznie szybki bez wdrożenia leczenia przyczynowego. Ponadto obecnie następuje ogromny rozwój nowych leków przeznaczonych do leczenia ATTR, w szczególności wykazano działanie tafamidisu poprawiające przeżycie pacjentów z kardiomiopatią na tle ATTR, która w przyszłości może się stać chorobą uleczalną.

Abstract

Cardiac amyloidosis (CA), which used to be considered a rare disease, is now increasingly recognised due to increased clinical awareness and the availability of advanced diagnostic techniques. CA can occur unexpectedly frequently in particular patient populations: among patients with heart failure with preserved left ventricular ejection fraction, as a phenocopy of hypertrophic cardiomyopathy, and among older patients with severe aortic stenosis. The deposition of abnormally folded, insoluble proteins in the extracellular matrix of tissues and organs plays a key role in the pathogenesis of amyloidosis. Despite the large number of pathogenic molecules, two types account for more than 95% of CA cases: immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) and transthyretin amyloidosis (ATTR). A recent paradigm shift in the diagnosis of CA, without the need for performing endomyocardial biopsy, has occurred as a result of technological advances in imaging and the development of new scintigraphy protocols. A combination of positive scintigraphic examination performed with bone-avid tracers and the absence of detectable monoclonal protein in serum or urine justifies a non-invasive diagnosis of ATTR. Early identification of affected patients remains crucial in order to improve prognosis, especially in patients with AL, in whom progression of the disease from the moment of heart involvement is extremely swift without causal treatment. There has recently been an exponential development of novel agents designed for patients with cardiomyopathy in the course of ATTR, which as a result, hopefully, in the future could become a curable disease. In the following article we present recent advances in the diagnosis and treatment of CA.

Key words: amyloidosis, light-chain amyloidosis, transthyretin amyloidosis, transthyretin, cardiomyopathy, heart failure

Folia Cardiologica 2019; 14, 6: 616–624

Piśmiennictwo

- Milani P, Merlini G, Palladini G. Novel therapies in light chain amyloidosis. *Kidney Int Rep.* 2018; 3(3): 530–541, doi: [10.1016/j.ekir.2017.11.017](#), indexed in Pubmed: [29854961](#).
- Westermarck P, Benson MD, Buxbaum JN, et al. Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid.* 2005; 12(1): 1–4, doi: [10.1080/13506120500032196](#), indexed in Pubmed: [16076605](#).
- Zhang C, Huang X, Li J. Light chain amyloidosis: Where are the light chains from and how they play their pathogenic role? *Blood Rev.* 2017; 31(4): 261–270, doi: [10.1016/j.blre.2017.03.002](#), indexed in Pubmed: [28336182](#).
- Maleszewski JJ. Cardiac amyloidosis: pathology, nomenclature, and typing. *Cardiovasc Pathol.* 2015; 24(6): 343–350, doi: [10.1016/j.carpath.2015.07.008](#), indexed in Pubmed: [26361138](#).
- Kagan BL, Azimov R, Azimova R. Amyloid peptide channels. *J Membr Biol.* 2004; 202(1): 1–10, doi: [10.1007/s00232-004-0709-4](#), indexed in Pubmed: [15702375](#).
- Kadowaki H, Nishitoh H, Urano F, et al. Amyloid beta induces neuronal cell death through ROS-mediated ASK1 activation. *Cell Death Differ.* 2005; 12(1): 19–24, doi: [10.1038/sj.cdd.4401528](#), indexed in Pubmed: [15592360](#).
- Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. American Heart Association, Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee, Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups, Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2006; 113(14): 1807–1816, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.106.174287](#), indexed in Pubmed: [16567565](#).
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008; 29(2): 270–276, doi: [10.1093/eurheartj/ehm342](#), indexed in Pubmed: [17916581](#).
- Quock TP, Yan T, Chang E, et al. Epidemiology of AL amyloidosis: a real-world study using US claims data. *Blood Adv.* 2018; 2(10): 1046–1053, doi: [10.1182/bloodadvances.2018016402](#), indexed in Pubmed: [29748430](#).
- Milani P, Merlini G, Palladini G. Light chain amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018; 10(1): e2018022, doi: [10.4084/MJHID.2018.022](#), indexed in Pubmed: [29531659](#).
- Łyczkowska-Piotrowska J, Salomon-Perzyński A, Końska A, et al. Doksykлина w terapii amyloidozy układowej z zajęciem serca. *Hematologia.* 2018; 9(3): 202–207, doi: [10.5603/hem.2018.0027](#).
- Sperry BW, Ikram A, Hachamovitch R, et al. Efficacy of chemotherapy for light-chain amyloidosis in patients presenting with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2016; 67(25): 2941–2948, doi: [10.1016/j.jacc.2016.03.593](#), indexed in Pubmed: [27339491](#).
- González-López E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015; 36(38): 2585–2594, doi: [10.1093/eurheartj/ehv338](#), indexed in Pubmed: [26224076](#).
- Castaño A, Narotsky DL, Hamid N, et al. Unveiling transthyretin cardiac amyloidosis and its predictors among elderly patients with severe aortic stenosis undergoing transcatheter aortic valve replacement. *Eur Heart J.* 2017; 38(38): 2879–2887, doi: [10.1093/eurheartj/ehx350](#), indexed in Pubmed: [29019612](#).
- Damy T, Costes B, Hagège AA, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016; 37(23): 1826–1834, doi: [10.1093/eurheartj/ehv583](#), indexed in Pubmed: [26537620](#).
- Nakagawa M, Sekijima Y, Yazaki M, et al. Carpal tunnel syndrome: a common initial symptom of systemic wild-type ATTR (ATTRwt) amyloidosis. *Amyloid.* 2016; 23(1): 58–63, doi: [10.3109/13506129.2015.1135792](#), indexed in Pubmed: [26852880](#).
- Yamamoto H, Yokochi T. Transthyretin cardiac amyloidosis: an update on diagnosis and treatment. *ESC Heart Fail.* 2019 [Epub ahead of print], doi: [10.1002/ehf2.12518](#), indexed in Pubmed: [31553132](#).
- Ruberg FL, Berk JL. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2012; 126(10): 1286–1300, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.111.078915](#), indexed in Pubmed: [22949539](#).
- Rubiś P, Dziewięcka E, Holcman K, et al. Nowe metody diagnostyki amyloidozy serca. Seria przypadków amyloidozy transtyretynowej. *Hematologia.* 2018; 9(3): 254–264, doi: [10.5603/hem.2018.0032](#).
- Sperry BW, Vranian MN, Hachamovitch R, et al. Are classic predictors of voltage valid in cardiac amyloidosis? A contemporary analysis of electrocardiographic findings. *Int J Cardiol.* 2016; 214: 477–481, doi: [10.1016/j.ijcard.2016.04.030](#), indexed in Pubmed: [27093686](#).
- Murtagh B, Hammill SC, Gertz MA, et al. Electrocardiographic findings in primary systemic amyloidosis and biopsy-proven cardiac involvement. *Am J Cardiol.* 2005; 95(4): 535–537, doi: [10.1016/j.amjcard.2004.10.028](#), indexed in Pubmed: [15695149](#).
- Phelan D, Collier P, Thavendiranathan P, et al. Relative apical sparing of longitudinal strain using two-dimensional speckle-tracking echocardiography is both sensitive and specific for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *Heart.* 2012; 98(19): 1442–1448, doi: [10.1136/heartjnl-2012-302353](#), indexed in Pubmed: [22865865](#).
- Patel AR, Kramer CM. Role of cardiac magnetic resonance in the diagnosis and prognosis of nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017; 10(10 Pt A): 1180–1193, doi: [10.1016/j.jcmg.2017.08.005](#), indexed in Pubmed: [28982571](#).
- Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, et al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46(6): 1076–1084, doi: [10.1016/j.jacc.2005.05.073](#), indexed in Pubmed: [16168294](#).
- Kristen AV, Scherer K, Buss S, et al. Noninvasive risk stratification of patients with transthyretin amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014; 7(5): 502–510, doi: [10.1016/j.jcmg.2014.03.002](#), indexed in Pubmed: [24726252](#).
- Bokhari S, Castaño A, Pozniakoff T, et al. (99m)Tc-pyrophosphate scintigraphy for differentiating light-chain cardiac amyloidosis from the transthyretin-related familial and senile cardiac amyloidoses. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013; 6(2): 195–201, doi: [10.1161/CIRCIMAGING.112.000132](#), indexed in Pubmed: [23400849](#).
- Harb SC, Haq M, Flood K, et al. National patterns in imaging utilization for diagnosis of cardiac amyloidosis: a focus on Tc99m-pyrophosphate scintigraphy. *J Nucl Cardiol.* 2017; 24(3): 1094–1097, doi: [10.1007/s12350-016-0478-3](#), indexed in Pubmed: [27016106](#).

28. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, et al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. *Circulation*. 2016; 133(24): 2404–2412, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021612), indexed in Pubmed: [27143678](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27143678/).
29. Castano A, Haq M, Narotsky DL, et al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. *JAMA Cardiol*. 2016; 1(8): 880–889, doi: [10.1001/jamacardio.2016.2839](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2016.2839), indexed in Pubmed: [27557400](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27557400/).
30. Rapezzi C, Quarta CC, Guidalotti PL, et al. Role of (99m)Tc-DPD scintigraphy in diagnosis and prognosis of hereditary transthyretin-related cardiac amyloidosis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011; 4(6): 659–670, doi: [10.1016/j.jcmg.2011.03.016](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2011.03.016), indexed in Pubmed: [21679902](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21679902/).
31. Longhi S, Guidalotti PL, Quarta CC, et al. Identification of TTR-related subclinical amyloidosis with 99mTc-DPD scintigraphy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014; 7(5): 531–532, doi: [10.1016/j.jcmg.2014.03.004](https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2014.03.004), indexed in Pubmed: [24831216](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24831216/).
32. Quarta CC, Gonzalez-Lopez E, Gilbertson JA, et al. Diagnostic sensitivity of abdominal fat aspiration in cardiac amyloidosis. *Eur Heart J*. 2017; 38(24): 1905–1908, doi: [10.1093/eurheartj/ehx047](https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx047), indexed in Pubmed: [28605421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28605421/).
33. Pollak A, Falk RH. Left ventricular systolic dysfunction precipitated by verapamil in cardiac amyloidosis. *Chest*. 1993; 104(2): 618–620, doi: [10.1378/chest.104.2.618](https://doi.org/10.1378/chest.104.2.618), indexed in Pubmed: [8339658](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8339658/).
34. Rubinow A, Skinner M, Cohen AS. Digoxin sensitivity in amyloid cardiomyopathy. *Circulation*. 1981; 63(6): 1285–1288, doi: [10.1161/01.cir.63.6.1285](https://doi.org/10.1161/01.cir.63.6.1285), indexed in Pubmed: [7014028](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7014028/).
35. Jamrozik K, Milani P, Pula B, et al. Diagnostyka i leczenie amyloidozy AL. *Hematologia*. 2018; 9(3): 181–195, doi: [10.5603/hem.2018.0024](https://doi.org/10.5603/hem.2018.0024).
36. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol*. 2012; 30(9): 989–995, doi: [10.1200/JCO.2011.38.5724](https://doi.org/10.1200/JCO.2011.38.5724), indexed in Pubmed: [22331953](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22331953/).
37. Holmgren G, Steen L, Ekstedt J, et al. Biochemical effect of liver transplantation in two Swedish patients with familial amyloidotic polyneuropathy (FAP-met30). *Clin Genet*. 1991; 40(3): 242–246, doi: [10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x](https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1991.tb03085.x), indexed in Pubmed: [1685359](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1685359/).
38. Dubrey SW, Davidoff R, Skinner M, et al. Progression of ventricular wall thickening after liver transplantation for familial amyloidosis. *Transplantation*. 1997; 64(1): 74–80, doi: [10.1097/00007890-199707150-00014](https://doi.org/10.1097/00007890-199707150-00014), indexed in Pubmed: [9233704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9233704/).
39. Olofsson BO, Backman C, Karp K, et al. Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation*. 2002; 73(5): 745–751, doi: [10.1097/00007890-200203150-00015](https://doi.org/10.1097/00007890-200203150-00015), indexed in Pubmed: [11907421](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11907421/).
40. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O'Riordan WD, et al. Patisiran, an RNAi therapeutic, for hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 11–21, doi: [10.1056/NEJMoa1716153](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716153), indexed in Pubmed: [29972753](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972753/).
41. Minamisawa M, Claggett B, Adams D, et al. Association of pPatisiran, an RNA interference therapeutic, with regional left ventricular myocardial strain in hereditary transthyretin amyloidosis: the APOLLO study. *JAMA Cardiol*. 2019; 4(5): 466–472, doi: [10.1001/jamacardio.2019.0849](https://doi.org/10.1001/jamacardio.2019.0849), indexed in Pubmed: [30878017](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30878017/).
42. Solomon SD, Adams D, Kristen A, et al. Effects of patisiran, an RNA interference therapeutic, on cardiac parameters in patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Circulation*. 2019; 139(4): 431–443, doi: [10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035831), indexed in Pubmed: [30586695](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30586695/).
43. Benson MD, Waddington-Cruz M, Berk JL, et al. Inotersen treatment for patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *N Engl J Med*. 2018; 379(1): 22–31, doi: [10.1056/NEJMoa1716793](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716793), indexed in Pubmed: [29972757](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29972757/).
44. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. ATTR-ACT Study Investigators. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2018; 379(11): 1007–1016, doi: [10.1056/NEJMoa1805689](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1805689), indexed in Pubmed: [30145929](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30145929/).
45. Coelho T, Maia LF, Martins da Silva A, et al. Tafamidis for transthyretin familial amyloid polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology*. 2012; 79(8): 785–792, doi: [10.1212/WNL.0b013e3182661eb1](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182661eb1), indexed in Pubmed: [22843282](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22843282/).
46. Berk JL, Suhr OB, Obici L, et al. Diflunisal Trial Consortium. Repurposing diflunisal for familial amyloid polyneuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013; 310(24): 2658–2667, doi: [10.1001/jama.2013.283815](https://doi.org/10.1001/jama.2013.283815), indexed in Pubmed: [24368466](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24368466/).
47. Pechala SC, Connelly S, Wang Yu, et al. AG10 inhibits amyloidogenesis and cellular toxicity of the familial amyloid cardiomyopathy-associated V122I transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013; 110(24): 9992–9997, doi: [10.1073/pnas.1300761110](https://doi.org/10.1073/pnas.1300761110), indexed in Pubmed: [23716704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23716704/).
48. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, et al. Transthyretin stabilization by AG10 in symptomatic transthyretin amyloid cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 74(3): 285–295, doi: [10.1016/j.jacc.2019.03.012](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.012), indexed in Pubmed: [30885685](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30885685/).
49. Cardoso I, Saraiva MJ. Doxycycline disrupts transthyretin amyloid: evidence from studies in a FAP transgenic mice model. *FASEB J*. 2006; 20(2): 234–239, doi: [10.1096/fj.05-4509com](https://doi.org/10.1096/fj.05-4509com), indexed in Pubmed: [16449795](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16449795/).
50. Obici L, Cortese A, Lozza A, et al. Doxycycline plus tauroursodeoxycholic acid for transthyretin amyloidosis: a phase II study. *Amyloid*. 2012; 19(Suppl 1): 34–36, doi: [10.3109/13506129.2012.67850](https://doi.org/10.3109/13506129.2012.67850), indexed in Pubmed: [22551192](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22551192/).
51. Ferreira N, Saraiva MJ, Almeida MR. Epigallocatechin-3-gallate as a potential therapeutic drug for TTR-related amyloidosis. *PLoS One*. 2012; 7(1): e29933, doi: [10.1371/journal.pone.0029933](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029933), indexed in Pubmed: [22253829](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22253829/).
52. aus dem Siepen F, Bauer R, Aurich M, et al. Green tea extract as a treatment for patients with wild-type transthyretin amyloidosis: an observational study. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 9: 6319–6325, doi: [10.2147/DDDT.S96893](https://doi.org/10.2147/DDDT.S96893), indexed in Pubmed: [26673202](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26673202/).
53. Kristen AV, Lehrke S, Buss S, et al. Green tea halts progression of cardiac transthyretin amyloidosis: an observational report. *Clin Res Cardiol*. 2012; 101(10): 805–813, doi: [10.1007/s00392-012-0463-z](https://doi.org/10.1007/s00392-012-0463-z), indexed in Pubmed: [22584381](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22584381/).
54. Richards DB, Cookson LM, Barton SV, et al. Therapeutic clearance of amyloid by antibodies to serum amyloid P component. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1106–1114, doi: [10.1056/NEJMoa1504942](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504942), indexed in Pubmed: [26176329](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26176329/).